Das Verhalten des Antitrypsins bei Magenkrankheiten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Wilhelm Kühnemann
aus Berlin.

LEIPZIG.
Druck von Emil Lehmann
1910.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 20. Juni 1910.

Referent: Herr Geh. Med. Rat Prof. Dr. Hoffmann.

Meinem Vater.

Im Jahre 1899 konnten Ehrlich und Morgenroth experimentell zum ersten Male ein Antiferment, das Antilab durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit Lab erzeugen.

Bereits im Jahre 1897 machte Martin Hahn bei seinen Studien über die fermentativen Wirkungen des extravasculären Blutes als erster die Entdeckung, daß die Körpersäfte, insbesondere das Blut und Blutserum, eine vernichtende Wirkung auf das Trypsinferment auszuüben imstande sind. Zu diesem Zwecke setzte er einer Trypsinlösung, die ohne vorherigen Zusatz eine Gelatineplatte gut verdaut hatte, Hundeserum zu und konnte bei diesen Versuchen zeigen, daß die verdauende Wirkung des Trypsins aufgehoben wurde. Immerhin erhoben sich diese Versuche nicht über das Stadium der Hypothese, und Hahn selbst vermutete nur die Anwesenheit eines Antifermentes, ohne es direkt beweisen zu können.

Französische Forscher unter anderen auch Achalme beschäftigten sich weiter mit diesen Phänomen. Durch Injektion von sterilem durch Tonfilter filtriertem Pankreatin, das er bei Meerschweinchen intraperitoneal gab, erhielt er ein antitryptisch wirkendes Serum, dessen hemmende Wirkung beträchtlich stärker als die des normalen war. Dieser Forscher gab auch bereits damals eine Methode an, nach der

die tryptische Kraft des Pankreas und die antitryptische des Serums quantitativ leicht nachzuweisen war.

Weinland glaubte das Vorhandensein von Antitrypsin im lebenden Protoplasma durch die absolute Resistenz von Eingeweidewürmern gegenüber dem menschlichen Darmsaft beweisen zu können. Der Nachweis von Antiferment gelang ihm in ähnlicher Weise wie Hahn, indem bei seiner Versuchsanordnung zellfreie Extrakte von Eingeweidewürmern Fibrin vor der Auflösung schützten.

Dastre und Delezenne bestritten aber das Vorhandensein eines antitryptischen Fermentes, vielmehr glaubten sie, daß es sich um eine Antikinase handele, die die Aktivierung des Trypsins durch die Kinase verhindere.

Während bis zu dieser Zeit die Untersuchungen einen rein experimentellen Charakter trugen, wurden durch die Ergebnisse, die Jochmann und Müller im Jahre 1906 veröffentlichten, Möglichkeiten gegeben, den Antitrypsingehalt im menschlichen Blutserum in diagnostischer und prognostischer Beziehung zu verwerten. Sie konnten nämlich nachweisen, daß frischer Eiter eine ausgesprochene fermentative Wirkung besäße und zeigten es durch den Verdauungsprozeß dieses Materials auf der Löfflerplatte. Ferner stellten sie fest, daß die verdauende Wirkung des Eiters auf Zusatz von Serum des leukämischen Blutes, in geringerem Maße auch von Serum des normalen menschlichen Blutes, sowie des Serums von Kaninchen und Meerschweinchen gehemmt wurde.

Müller wies nach, daß dieser Hemmungskörper, der die Wirksamkeit des proteolythischen Leukozythenfermentes aufzuheben imstande war, auch in krankhafte Ausscheidungen übergeht und z. B. in den Punktionsflüssigkeiten aus Brust- und Bauchhöhle mit Hilfe der Löfflerplatte leicht nachzuweisen war. Dann gelang es ihm auch, im Urin und in der

Muttermilch das Ferment zu zeigen, eine Tatsache, die bei späteren Versuchen von Gräfenberg bestätigt werden konnte. Dagegen ergaben die Untersuchungen Müllers bei der Galle und Liquor cerebro-spinalis einen negativen Befund.

Wiens und Herzfeld suchten dann weiter das Verhalten der Verschiedenheit des Antitrypsins für die Diagnose und Prognose von Krankheiten zu verwerten. So konnte der erste Autor bei allen Lungenschwindsüchtigen einen durchgehends erhöhten Antifermenttiter feststellen. Er studierte ferner das Verhältnis dieses Antititers bei Infektionskrankheiten und fand z. B. bei septischen Erkrankungen, Scharlach, Diphterie, Erysipel u. a. Folgendes.

„Im Beginn der Erkrankung tritt als Reaktion auf das Eindringen der Infektionserreger eine Steigerung der Hemmungskraft ein. Im weiteren Verlauf unter dem Einfluß der sich nunmehr entwickelnden Schutzkräfte des menschlichen Organismus sinkt sie bis unter die Norm. Dieses Stadium hält mit Schwankungen geringen Grades je nach der Art und der Schwere der Infektion längere oder kürzere Zeit an. Als Zeichen eines günstigen Krankheitsverlaufes ist sodann ein langsames Wiederaufsteigen zur Norm zu beobachten. Anders bei ungünstig verlaufender Krankheit. Die geringer als normale Hemmungskraft steigt plötzlich rapide an. Ein Zeichen dafür, daß die Schutzkräfte des Organismus erlahmt sind. Ein späteres Herabsinken habe ich noch in keinem Falle feststellen können. Die Hemmungskraft bleibt bis zum Exitus auf derselben Höhe.“

Müller gab dann zusammen mit Kolaczek bereits eine gewisse Richtung an, in der seine Plattenmethode diagnostisch zu verwerten sei, so z. B. bei Punktionsflüssigkeiten

der Pleura- oder Peritonealhöhle, um die Differentialdiagnose Transsudat oder Exsudat stellen zu können.

Schulz und Chiarolanza haben beobachtet, daß bei chronischer Nephritis, Bronchialasthma, Alkoholismus, Keuchhusten, Pneumonie, Epilepsie und Herzfehler das Hemmungsvermögen erheblich verstärkt ist.

Im Verlaufe einer Krankheit sind ebenfalls verhältnismäßige Schwankungen des Antifermenttiters beobachtet worden; so von Bittorf bei der croupösen Pneumonie ein Absinken der Fermentmenge, der später eine relative Vermehrung folgte; Bittorf machte damit dieselbe Erfahrung und glaubte auch, dieselben Schlüsse ziehen zu können, wie sie oben in den Arbeiten von Wiens angegeben wurden.

Bei allen diesen Affektionen muß man nach den Untersuchungen von Müller als wesentliches Moment für die Bestimmung des Antititers den reichlichen Leukozythenzerfall ansehen. Bei Anwesenheit desselben, so z. B. bei Nephritis mit erheblicher Cystitis kann sogar ein wirksamer Ueberschuß an Ferment entstehen, weil das durch den gleichzeitigen Zerfall massenhafter Leukozythen freiwerdende proteolythische Ferment das Antiferment gewissermaßen absättigt und dadurch unwirksam macht.

Jach gibt eine besonders starke Steigerung des Antitrypsingehaltes bei der Mehrzahl der Geisteskranken und besonders bei den Paralytikern an.

Stümpke dagegen hat sowohl bei Lues (in 70% der Fälle), wie auch bei einem Teile der metasyphilitischen Krankheiten (Tabes und Paralyse) eine Erniedrigung des Antifermentgehaltes gefunden.

Gräfenberg konnte bei biochemischen Untersuchungen des Blutserums Schwangerer nachweisen, daß der Antitrypsingehalt des Blutes während der Gravidität immer erhöht

ist. Auch gelang ihm der Nachweis dieses Antistoffes in der Placenta und in dem der Placenta anliegenden Uterusgewebe.

In den Vordergrund des Interesses wurde die Antitrypsinerhöhung aber dadurch gerückt, daß Brieger und Trebing auf den hohen Hemmungstiter bei Carcinom aufmerksam gemacht haben.

Eine Tatsache, die viele Nachuntersucher, wie v. Bergmann und Mayer, Herzfeld, Bamberg und Becker bestätigen konnten. Etwa 91% der Carcinome zeichnet sich nach diesen Autoren durch eine starke Anreicherung des Antitrypsins aus.

Trotzdem nun, nach einer Zusammenstellung bei Gräfenberg, Achalme durch Injektion von Trypsin bei Meerschweinchen, sowie später v. Bergmann und Bamberg bei der gleichen Versuchsanordnung beim Hunde eine Zunahme des Antifermentes im Blute erzielen konnten, so sind nach Brieger und Trebing ihre beim Carcinom erhobenen Befunde nicht als eine typische Reaktion auf bestimmte Fermente, sondern lediglich als ein Symptom der Kachexie aufzufassen. Als Stütze ihrer Ansicht führen Brieger und Trebing weiter eine Erhöhung des Antifermentes bei Morbus Basedowi und Amöbendysenterie etc. an, bei denen nach ihrer Angabe die Kachexie ebenfalls im Vordergrunde des Krankheitsbildes gestanden haben soll.

Nun gelang aber einem Schüler von Kraus, Petry, im Carcinom der Nachweis eines proteolythischen Fermentes, das eine stärker verdauende Wirkung besitzt als die anderen autolythischen Fermente. Er konnte die Neigung zu spontanem Zerfall vieler maligner Tumoren durch die Anwesenheit eines solchen Fermentes viel verständlicher machen.

Neuberg zeigte, daß das proteolytische Krebsferment heterolythisch wirkt, d. h. Verdauung anderer Organe verursacht.

Da es aber diese Eigenschaft mit dem Pankreastrypsin und dem Leukozythenferment gemeinsam hat, so lag es sehr nahe nach einem Antiferment zu suchen, das in seiner Wirkung dem Antileukozythenferment und dem Antitrypsin entspräche, dieser Nachweis gelang denn auch Neuberg und Blumenthal.

Einen wesentlichen Unterschied im Gegensatz z. B. zu dem Pankreasgewebe scheint allerdings das Krebsgewebe zu besitzen, denn Beebes konnte auch in lebenswarm entnommenem Carcinom ohne Autolyse Endprodukte tryptischer Verdauung nachweisen.

Markus modifizierte die oben angegebene Müller-Jochmann'sche Methode, in dem er statt des Leukozythenfermentes eine einprozentige Trypsinaufschwemmung als Testkörper verwandte, die den Vorteil der leichteren Beschaffung und der genaueren Konzentration bietet. Er beschäftigte sich auch weiter mit dem Vorhandensein des Antitrypsins in normalen menschlichen Blute und stellte den Satz auf daß ein Teil Serum die eiweißlösende Kraft von 3 Teilen einer einprozentigen Trypsinaufschwemmung neutralisieren könne.

Es hat diese Behauptung insofern Bedeutung erlangt, weil alle späteren Untersucher bei ihren Forschungen mit diesem Faktum bei Erhöhung oder Erniedrigung des Titers rechneten. Ich habe bei meinen Untersuchungen, die sich auch auf Gesunde erstreckten, nicht immer diese Erfahrung machen können. Geringen Schwankungen ist der antitryptische Titer auch unter normalen Bedingungen ausgesetzt.

Wie aus den bisherigen Besprechungen hervorgeht, ist der Antitrypsingehalt im menschlichen Blutserum vom Leukozytenferment, vom Pankreastrypsin, vom Placentarferment (Choreotrypsin Gräfenberg) und beim Carcinom auch vom proteolytischen Krebsferment abhängig. Jochmann und Kantorowicz haben nun weiter darauf hingewiesen, daß das Antiferment, daß durch Pankreastrypsininjektionen im Serum vermehrt werden konnte, vom Leukozythenferment nicht zu unterscheiden ist; eine Absättigung des Leukocythenfermentes mit Pancreastrypsin zeigte, daß dieses Serum nun auch seine hemmende Wirkung gegen Leukozythenferment verloren hat und umgekehrt.

Wie bereits oben erwähnt, halten Brieger und Trebing den erhöhten Antifermenttiter bei Carcinom für eine Kachexiereaction. Diese Anschauung wurde durch Untersuchungen von Fürst und Braunstein in gewisser Beziehung bestätigt, da sie bei einer künstlich hergestellten Kachexie ebenfalls einen erhöhten Antitrypsintiter erhielten. Dagegen konnte v. Bergmann der dieselbe Versuchsreihe ansetzte, kein gleiches Resultat erzielen.

Ferner hat auch Gräfenberg auf den hohen Hemmungstiter bei Leuten in gutem Ernährungszustande hingewiesen, nämlich während der Schwangerschaft. Nach v. Bergmann und anderen Autoren handelt es sich um nichts anderes als um eine typische Reaction auf das proteolythische Krebsferment von Neuberg und Blumenthal.

Infolgedessen kann eine Erhöhung des Antitrypsins nur mit Vorsicht als prognostisches und diagnostisches Hilfsmittel verwertet werden. Dagegen spricht ein normaler oder herabgesetzter Antifermentgehalt in zweifelhaften Fällen gegen eine Krebskrankheit, da sich bekanntlich bei 90% der an Carcinom Erkrankten die Erhöhung findet. Wie un-

geklärt die Anschauungen auf diesem Gebiete aber noch sind, zeigt die Gegenüberstellung der Ansichten: während Brieger einen erhöhten Antifermentgehalt im Serum Krebskranker als schlechtes Zeichen auffaßt, glaubt Jochmann beim Herabgehen des Antitrypsintiters auf ein Erlahmen der Schutzkräfte des Körpers schließen zu können, und Wiens sieht ein omen infaustum in der Wechselwirkung von Herabgehen und rapidem Anschwellen des Titers.

Ist das Resultat der besprochenen Untersuchungen bisher tatsächlich auch nur ein bescheidenes, so läßt sich doch nicht übersehen, daß das Studium der tryptischen Fermente und ihrer Antikörper unser Verständnis für eine Reihe schwer verständlicher Prozesse im Körper gefördert haben. Die Erkenntnis berechtigt und verpflichtet dazu, dieses Gebiet weiter zu bearbeiten.

In diesem Sinne habe ich auf Veranlassung von Prof. Dr. L. Kuttner Untersuchungen darüber angestellt, ob und inwieweit bei Magenaffektionen Veränderungen des Antititers bestehen. Zur Untersuchung kamen verschiedenartige Magenaffektionen, organische sowohl wie funktionelle.

Es kamen mir im wesentlichen darauf an, nachzuweisen, ob, wie bereits oben erwähnt bei Magenkrankheiten überhaupt eine Veränderung des Antitrypsintiters vorläge, ob sich ferner dieser Titer im Verlauf einer Krankheit ändern könnte, ob bei abgeheilten oder chronischen Prozessen noch irgend ein Einfluß auf die Antifermentbildung zu sehen wäre und endlich, ob eine Kombination mit anderen Krankheiten einen Einfluß auf diese Verhältnisse auszuüben imstande wäre.

Zum Nachweis meiner Resultate benutzte ich die Methode von Markus. Markus gebraucht dazu sog. Löfflerplatten, das sind Petrischalen, die man zuerst mit einem

Gemisch von Hammelblutserum und Traubenzuckerbouillon beschickt und dann erstarren läßt. Um die antitryptische Kraft des Hammelserums auszuschalten, muß man die Platten eine Reihe von Tagen bei Zimmertemperatur stehen lassen bis sie eine glatte, spiegelnde Oberfläche zeigen und das Kondenswasser verdunstet ist. Auch sind die Platten, die undurchsichtig sind, für die Versuche untauglich.

Die einprozentige Trypsinaufschwemmung wurde von der Firma C. A. F. Kahlbaum, Berlin, bezogen und jedesmal in sterilem Zustand für eine Reihe von Versuchen neu geliefert. Trotzdem diese Lösung auch noch nach 8 Tagen unter sterilen Verhältnissen auf Eis aufbewahrt, ihre volle Wirksamkeit besaß, habe ich doch niemals Lösungen benutzt, die älter als 2 Tage, vom Tage der Lieferung an gerechnet, waren.

Die Vorschriften Briegers in Bezug auf Alter und Qualität der Platten, Reinheit und Frische der Lösung und Quantität der aufzutragenden Flüssigkeit habe ich bei meinen Untersuchungen genau beachtet.

Ferner entnahm ich das Blut regelmäßig am Vormittag, also zu einer Zeit, in der wesentliche Verdauungsprozesse das klare Bild nicht mehr trüben konnten.

Mit Hilfe dieser Methode gelang der Nachweis des Antitrypsins in recht einfacher und schneller Weise, denn bereits nach 3 Stunden konnte ich einen Erfolg wahrnehmen, der sich in der folgenden Zeit nicht mehr änderte. Auch habe ich keine weitere Dellenbildung bei einem sogar dreitägigen Verweilen der Platten im Brutschrank gesehen.

No.	Alter	Name	Erkrankung	A.	L.	Mageninhalt	Serum: Trypsin	Komplikationen	Bemerkungen
1.	54	Fr. Sch.	Carcinoma ventriculi ad pylorum	50	negativ	Bröcklige Speisereste; fauliger Geruch. Milchsäure; Blut +.	1 : 10	—	Röntgenologisch hochgradige motorische Insuffizienz Nach 3 Tagen hatte der Wismutbrei den Magen noch nicht verlassen.
2.	41	H. Pfl.	Carcinoma ventriculi ad pylorum	—	—	Bröckliger Speisebrei, alkalische Reaktion. Blutprobe positiv.	1 : 9	—	Stagnation des Inhaltes. Nüchtern 10 ccm m. Semmelbrocken vermischte Flüssigkeit.
3.	31	H. B.	ulcus ventriculi	—	—	—	1 : 6	—	Da Pat. stark blutete unterblieb die Ausheberung
4.	32	Frl. B.	ulcus ventriculi	—	—	—	1 : 6	—	siehe Fall 3.
5.	39	H. R.	ulcus ventriculi Pylorusstenose	nüchtern 126 nach Pr.-Fr. 130	86 90	nüchtern 2000 ccm mit wenig Speiseresten vermischte blutige Flüssigkeit	1 : 6	—	Starker Brechreiz; Blutprobe +. Keine Larcine. Starke Hypersekretion.
6.	48	H. N.	Benigne Pylorusstenose auf Grund eines chronischen ulcus ventriculi	nüchtern 106 nach Pr.-Fr. 93	87 75	nüchtern 40 ccm Flüssigkeit mit Schleim, Blut und Speiseresten	1 : 6	—	Hypersekretion; geringe Blutbeimengung

Zur Beachtung: A = Gesamtazidität, Pr.-Fr. = Probefrühstück.
L = freie Salzsäure.

No.	Alter	Name	Erkrankung	A.	L.	Mageninhalt	Serum-Trypsin	Komplikationen	Bemerkungen
7.	22	H. M.	ulcus ventriculi	nüchtern 40 nach Pr.-Fr. 68	nüchtern 28 Pr.-Fr. 51	nüchtern 50 ccm blutige Flüssigkeit. Pr.-Fr. gut chymifiziert.	1 : 6	—	Mikroskopisch im nüchternem Magen: Hefezellen, Pflanzenreste, Leukozythen
8.	19	H. Sch.	Starke Hypersekretion auf dem Boden eines alten ulcus ventriculi	nüchtern 46 nach Pr.-Fr. 86	nüchtern 38 Pr.-Fr. 76	nüchtern 150 ccm gelblicher Flüssigkeit, nach Pr.-Fr. 300 ccm chymifiziert	1 : 7	Potator	Blutbefund negativ
9.	49	H. K.	Hypersekretion auf Grund eines alten ulcus ventriculi	nüchtern 57 nach Pr.-Fr. 84	nüchtern 38 Pr.-Fr. 57	nüchtern 30 ccm gelblicher Flüssigkeit; nach Pr.-Fr. 120 ccm; gut chymifiziert.	1 : 5	—	Blutbefund negativ
10.	46	Fr. L.	Benigne Pylorusstenose nach einem ulcus ventriculi	nüchtern 58 nach Pr.-Fr. 62	nüchtern 24 Pr.-Fr. 36	nüchtern 25 ccm dicklicher Flüssigkeit mit massenhaften Speiseresten.	1 : 5	Paranoia chronica hallucinatoria	Blutbefund negativ
11.	26	Fr. L.	Gastritis anacida. abgeheiltes ulcus.	negativ		schlecht verdaut	1 : 4	Phtisis pulmonum III.	—
12.	21	Frl. Br.	ulcus ventriculi?	nach Pr.-Fr. 73	58	nüchtern, kein Inhalt, kein Blut nachgewiesen	20. 4. 1 : 8 22. 4. 1 : 4	—	Blutung zu Hause vom Arzt beobachtet
13.	17	Frl. W.	ulcus ventriculi?	nüchtern 66 nach Pr.-Fr. 84	nüchtern 44 Pr.-Fr. 68	nüchtern keine Rückstände. Blutnachweis negativ.	30. 4. 1 : 7 23. 5. 1 : 5	—	siehe Fall 12

No.	Alter	Name	Erkrankung	A.	L.	Mageninhalt	Serum-Trypsin	Komplikationen	Bemerkungen
14.	24	Frl. B.	Neurosis ventriculi	nüchtern 67 negativ nach Pr.-Fr. 62 47		nüchtern kein Inhalt	1 : 4	Vomitus nervosus	Salzsäuregehalt sehr stark wechselnd
15.	40	H. N.	Gastritis anacida	negativ		Pr.-Fr. schlecht verdaut	1 : 4	Anaemia gravis	—
16.	37	Frl. Kr.	Gastritis acida	nüchtern 68 43 nach Pr.-Fr. 76 53		viel Schleim beim Pr.-Fr. nüchtern kein Inhalt	1 : 4	—	—
17.	22	Frl. K.	Gastritis anacida	10	negativ	nüchtern keine Rückstände nach Pr.-Fr. schlecht verdaut	1 : 4	Vomitus nervosus	—
18.	35	Fr. K.	Gastritis anacida	10	negativ	Pr.-Fr. schlecht chymifiziert	1 : 6	Arthritis chronica	—
19.	39	Fr. Kr.	Vomitus nervosus	nüchtern 18 negativ nach Pr.-Fr. 48 31		Pr.-Fr. gut verdaut	18. 4. 1 : 3 24. 5. 1 : 4	Arthritis chronica Lues	—
20.	36	Frl. R.	Gastritis anacida	negativ		Pr.-Fr. mit Semmelbrocken gemischt	1 : 4	Colitis, Pericolitis, Lues	—

No.	Alter	Name	Erkrankung	A.	L.	Mageninhalt	Serum-Trypsin	Komplikationen	Bemerkungen
21.	38	Fr. P.	Gastritis anacida	negativ		schlecht chymifiziert	1 : 8	Phthisis pulmonum III	—
22.	23	Frl. Gr.	Gastritis anacida	5	negativ	Pr.-Fr. ergiebt schlecht verdautem Speisebrei	1 : 8	Phthisis pulmonum III	—
23.	54	H. Sch.	Gastritis acida	76	56	gut verdauter Mageninhalt	1 : 9	Phthisis pulmonum III	—
24.	26	Fr. L.	Gastritis anacida	negativ		beschleunigte Motilität, schlecht chymifiz. Inhalt	1 : 7	Lungenkatarrh	—
25.	24	H. B.	Gastritis acida	46	44	nüchtern, kein Inhalt	1 : 4	Lungenspitzenkatarrh	—
26.	21	Fr. D.	Gastritis acida	57	40	nüchtern, Magen leer	1 : 7	Phthisis pulmonum II	—
27.	18	H. R.	Gastritis anacida	negativ		Pr.-Fr. schlecht verdaut	1 : 8	Phthisis pulmonum III	—
28.	55	Fr. Tsch.	Gastritis anacida	negativ		nüchtern 20 ccm stark schleimhaltige Flüssigkeit, nach Pr.-Fr. gleichfalls stark schleimhaltiger unverdauter Mageninhalt. alkalische Reaktion	1 : 9	Anaemia perniciosa, Stenosis pylori spastica	—

No.	[illegible]	Name	Diagnose	A.	L.	Mageninhalt	Serum-Trypsin	Konstitution	Bemerkungen
29.	39?	H. T.	Carcinoma ventriculi?	nüchtern 10 nach Pr.-Fr. 41	negativ 10	nüchtern keine Rückstände. Nach Pr.-Fr. [illegible] Speisebrei, Blut, Schleim	1 : 5	—	[illegible] negativ. Blutbefund nüchtern negativ.
30.	34?	Fr. R.	[illegible] gastrica	nach Pr.-Fr. am 18. 5. negativ am 22. 5. 26	negativ	schlecht chymifizierter Mageninhalt	1 : 8?	—	Stark wechselnder [illegible]
31.	24	Frl. Sch.	Vomitus nervosus	48	40	nüchtern Magen leer	2. 5. 1 : 5 22. 5. 1 : 6	—	—
32.	[illegible]	Frl. R.	Neurosis chronica gastrica	nach Pr.-Fr. 60	47	Inhalt gut verdaut	1 : 6	Habitus asthenicus	—
33.	72	H. M.	Gastritis anacida. Carcinoma ventriculi??	nüchtern und nach Pr.-Fr. negativ		Mageninhalt leicht alkalisch, schlecht chymifiziert	1 : 7	—	Blutbefund im Magen negativ, in den Faeces stark positiv

Wenn ich noch einmal kurz zusammenfasse, so handelt es sich bei meinen Untersuchungen um 2 Fälle von Carcinoma ventriculi (1 und 2) mit durchweg stark erhöhten antitryptischem Titer, um 3 Fälle von Ulcus ventriculi (3, 4, 5) mit heftigen Blutungen und teilweise ziemlich starkem Antitrypsingehalt, um 2 Fälle von ulcus (6, 7) mit geringeren Blutungen und ebenfalls geringerem Antifermenttiter, um 4 Fälle von Ulcusnarben (8, 9, 10, 11) mit fast normalen Hemmungsvermögen und um 2 Fälle, die auf ulcus verdächtig waren (12 und 13), bei denen sich ein teilweise bedeutend gesteigerter Hemmungstiter zeigte. Ferner um 5 Patienten (14, 15, 16, 17, 18), bei denen es sich um eine Steigerung oder Verminderung des Salzsäuregehaltes und damit zusammenhängende Magenbeschwerden handelt, wo, mit einer Ausnahme das Verhältnis gegen die Norm nur minimal verschoben ist, 2 Patienten (19, 20), bei denen sich in der Anamnese eine Lues findet, mit ebenfalls geringem Antitrypsingehalt.

Dann 7 Patienten (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27) bei denen eine Komplikation mit Lungentuberkulose besteht und infolgedessen wohl eine ziemlich erhebliche Steigerung des Titers vorhanden ist. 3 Patienten (28, 29, 33) mit dem Verdacht auf Carcinom und ebenfalls bedeutender Steigerung, davon ein Patient mit zahlreichen Geschwulstmetastasen im ganzen Körper (29) mit stark gesteigertem Hemmungsvermögen, eine (31) mit schweren hysterischen Brecherscheinungen, die ebenfalls eine geringe Erhöhung aufweist, und endlich eine Patientin (32) bei der die Möglichkeit eines ulcus vorhanden war.

Ich möchte gleich an dieser Stelle noch einmal auf die Behauptung von Markus zurückkommen, nach dem 3 Tropfen einer einprozentigen Trypsinlösung von einem Tropfen des

normalen menschlichen Blutserum angenähert werden sollen.

Bei meinen Kontrollversuchen kann ich bei verschiedenen Seren, die von Gesunden entnommen waren, eine Schwankung von 1 : 4 beobachten können. Ich habe infolgedessen den Antitrypsingehalt des normalen menschlichen Blutes als schwankend zwischen 1 : 3 und 1 : 4 angenommen, da ich keine andere Erklärung für dieses Verhalten finden konnte.

Kommt man nun auf die einzelnen Fälle zurück, so erklärt sich bei den ersten beiden Fällen wohl ohne weiteres die Erhöhung ihres Antifermentgehaltes aus dem Vorhandensein der Eiterung. Eine Erhöhung des Titers bestreitet ja auch keiner der anderen Untersucher, wenn auch die Ansichten über das Zustandekommen dieser Erscheinung weit auseinandergehen.

Aus dem Verhalten des antitryptischen Titers bei den 5 Patienten, bei denen er sich nur wenig von der Norm abhebt, läßt sich mit 2 Ausnahmen der Schluß ziehen, daß vorwiegend funktionelle Erkrankungen — um diese handelt es sich hier — keinen merklichen Einfluß auf die Bestimmung des Antifermentes auszuüben imstande sind. Nur Fall 13 läßt sich mit seinem Titer nicht ohne weiteres in diese Kategorie einreihen, da hier eine Komplikation mit Typhus vorliegt, einer Affektion, von der behauptet wird, daß sie zur Erhöhung des Antifermentes beitrage. Nach der Ansicht von Jochmann bildet sich bei chronisch verlaufenden Prozessen ein stetig steigender Ueberschuß von Antitrypsin, der je nach dem Verhalten der Krankheit ein Abklingen oder Ansteigen zeigen kann. Vielleicht ist hier der immerhin verhältnismäßig hohe Gehalt auf diese Komplikation zurückzuführen.

Ferner ist die Tatsache verwunderlich, daß bei Fall (15) bei dem es sich doch um einen sehr schlechten Ernährungszustand und eine schwere Anaemie handelte, so daß der Patient außerordentlich elend war, sich trotzdem der fast normale Antitrypsingehalt zeigte. Brieger will doch seine Reaktion als ein Zeichen der Kachexie ansehen. Man konnte daher erwarten, in diesem Falle ein anderes Resultat zu sehen.

Man sieht an der Gegenüberstellung des Magenbefundes, daß es für die Bestimmung des Antitrypsingehaltes im Serum gleichgültig ist, ob es sich um eine Steigerung oder um ein Schwinden des Salzsäuregehaltes handelt.

Ferner handelt es sich um 2 Patienten, bei denen sich in der Anamnese eine Lues findet. Bei der einen liegt die Infektion erst kurze Zeit, bei der anderen schon eine lange Spanne zurück. Bei der Beurteilung des Antitrypsingehaltes bei Lues und metasyphilitischen Krankheiten gehen, wie bereits oben erwähnt, die Ansichten auseinander. Bei der Patientin (19) die zweimal untersucht wurde, zuerst während einer schweren gastrischen Krise, bei der es sich um fast unstillbares Erbrechen während einer Reihe von Tagen handelte, das zweite Mal nach Aufhören dieser Anfälle konnte in beiden Fällen nur ein geringer Unterschied im Antitrypsingehalt nachgewiesen werden, der allerdings beim zweiten Male doch eine kleine Steigerung gegenüber der ersten Untersuchung zeigte. Da es sich bei dieser Patientin um normale Magenverhältnisse handelte, die wie oben ausgeführt, keinen Einfluß auf das Zustandekommen des Hemmungstiters ausüben können, so kann man in diesem Falle vielleicht einen prognostischen Schluß insoweit ziehen, als die Lues keinen Einfluß mehr auf den Organismus besitzt. Diese Annahme wurde gestützt durch die Komplementablenkung, die ein negatives Resultat ergab. Bei dem anderen

Falle (20) konnte keine Einwirkung konstatiert werden. Stümpke behauptete auch, das Vorhandensein einer Herabsetzung nur bei einem gewissen Prozentsatz von Lues.

Bei 7 Patienten (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27) bestand eine Komplikation mit Lungentuberkulose. Man findet bei diesen ohne Ausnahme eine beträchtliche Steigerung ihres Antifermentgehaltes, was sich auch leicht aus den oben angegebenen Forschungen erklärt. Eigentlich hätten diese Untersuchungen ein wesentliches Interesse nur dann gehabt, wenn es sich bei Magenaffektionen um eine Herabsetzung des Titers gehandelt hätte, der dann vielleicht seinen Einfluß hätte ausüben können, da dieses von vornherein nicht bestimmt behauptet werden konnte, zog ich deshalb auch diese Komplikation mit in den Kreis meiner Betrachtungen.

Sodann 3 Patienten, (28, 29, 33) bei denen Verdacht auf Carcinom bestand. Im Widerspruch mit unserer späteren Ansicht, daß es sich bei der einen Patientin (28) nicht um eine maligne Geschwulst handelte, steht allerdings die starke Steigerung des Antitrypsins. Bei dieser Patientin sprachen auch die klinischen Befunde für die oben genannte Diagnose. Es handelte sich hier um eine in ihrem Ernährungszustand außerordentlich herabgekommenen Frau, der Haemoglobingehalt betrug nur 23%, und das Blutbild war charakteristisch für perniciöse Anaemie. Es gelang nur manchmal den Oesophagus glatt zu passieren. Zeitweise war dieses mit der Stahlsonde unmöglich. Die wiederholt vorgenommenen Röntgenaufnahmen konnten dagegen die für sehr wahrscheinlich gehaltene Diagnose carcinoma cardiae nicht bestätigen. Patient (29) bot ebenfalls ein klinisch nur schwer zu erklärendes Bild. Man fühlte deutlich am Magen, an der Prostata, am Hals und noch in verschiedenen anderen Körpergegenden Geschwülste von harter Konsistenz und

höckriger Oberfläche. Trotz des Blutbefundes im Magen nahm der Patient an Körpergewicht nicht ab, sein Allgemeinbefinden war nicht gestört, sein Appetit recht gut. Vielleicht gibt die weitere Entwicklung der Krankheit bei diesen beiden Patienten die Erklärung für die beträchtliche Steigerung ihres Antifermentes ab.

Endlich eine Patientin mit hysterischen Brecherscheinungen (31), die zweimal untersucht wurde. Einmal, als das Brechen ungefähr bereits 5 Wochen dauerte und zwar brach sie jede Speise, die sie zu sich nahm. Sie war zu dieser Zeit in ihrem Ernährungszustand nicht besonders herabgekommen. Es zeigte sich aber eine geringe Steigerung des antitryptischen Titers. Ungefähr 4 Wochen später, zu einer Zeit, in der sich der Zustand nur minimal gebessert hatte, zeigte der Titer eine weitere Steigerung auf 6. Die Patientin machte jetzt schon eher einen elenden Eindruck. Der Haemoglobingehalt war auf 51% gesunken und das Körpergewicht hatte stark abgenommen. Ob die Steigerung des Antitrypsingehaltes auf den elenden Ernährungszustand, oder auf die bestehende Hysterie zurückzuführen ist muß ich offen lassen, doch geht es wohl zu weit, die Annahme Jachs, der eine Enhöhung des Hemmungstiters bei Geisteskranken gefunden hat, auch auf die Hysterie auszudehnen.

Ich möchte nun, bevor ich zu dem wichtigsten Resultate meiner Untersuchung übergehe, noch einmal die Endergebnisse meiner bisherigen Fälle zusammenfassen. Bei Magenkrankheiten, abgesehen vom Carcinom, liegt eine bemerkenswerte Steigerung des Antitrypsingehaltes nicht vor. Eine Veränderung dieses Titers im Verlaufe einer Krankheit ist in geringem Maße möglich. Bei chronischen Prozessen ist, aber nicht regelmäßig, eine kleine Steigerung zu be-

obachten. Eine Kombination mit anderen Krankheiten, bei denen es sich um eine starke Erhöhung des Titers handelt, übt einen wesentlichen Einfluß auf das Verhalten des Antistoffes aus.

Ich komme jetzt zu den Ergebnissen, die ich bei der Untersuchung des ulcus ventriculi gefunden habe. Es handelt sich um eine verhältnismäßige Steigerung des Titers, bei frischem ulcus ventriculi und entsprechendem Verhalten desselben bei Ulcusnarben und in Heilung begriffenen Prozessen. Mir standen zur Verfügung 3 Fälle (5, 4, 3) von frischem ulcus mit starken Blutungen, 2 Fälle (6, 7) mit geringeren Blutungen, 4 Fälle von Ulcusnarben (8, 9, 10, 11) und 2 Fälle (12, 13) bei denen in der Klinik keine Blutung mehr beobachtet wurde, bei denen es aber vor ihrer Einlieferung der Fall gewesen sein sollte. Die Antiulcustherapie hatte bei diesen Patienten einen so guten Erfolg, daß mit Rücksicht hierauf die Diagnose gestellt wurde. Endlich noch eine Patientin (32) bei der die Möglichkeit eines Ulcus vorhanden war, obgleich keine objektiven Beweismittel beigebracht werden konnten. Bei den 5 ersten Fällen war eine zum Teil erstaunlich starke Steigerung des Antifermentes zu beobachten, die bei einem Falle sogar die Höhe der Carcinomkurve erreichte. Unter diesen 5 Patienten befanden sich 3, die teerschwarzen Stuhl hatten und 2, bei denen mit Rücksicht auf die Blutungen eine Magensondierung nicht vorgenommen worden war.

Gerade bei diesen Patienten finden sich Titer von 6 und 7, allerdings ist bei einem mit dieser starken Erhöhung ein Abusus spirituorum verbunden. Eine Tatsache, die wesentlich zur Erhöhung des Antifermentes beitragen soll, während bei den anderen Patienten eine solche Komplikation nicht vorhanden war.

Ferner konnte eine starke Steigerung bei den beiden auf Ulcus verdächtigen Patienten festgestellt werden, bei denen die eine unmittelbar nach ihrer Aufnahme untersucht, einen Titer von 8, bei ihrer Entlassung einen normalen besaß. Diese Patientin hatte ebenfalls stark an Gewicht abgenommen. Der Haemoglobingehalt betrug 42% und steigerte sich in der Rekonvaleszenz nur sehr langsam. Die andere Patientin, die ebenfalls sofort nach der Aufnahme das erste Mal untersucht wurde, hatte einen Titer von 7. Der zweite zeigte, trotzdem Patientin bereits eine Zeitlang fast alles essen durfte, noch eine geringe Steigerung. Am Tage nach dieser Untersuchung klagte Patientin von neuem über Schmerzen in der Magengegend, eine Erscheinung, die vielleicht mit dem wieder erhöhten Antitrypsingehalt parallel geht und auf eine neue Reizung des Ulcus schließen läßt.

Endlich noch die Patientin (32), bei der trotz der geringen Steigerung des Antifermentes die weitere klinische Behandlung keinen Anhaltspunkt dafür gegeben hat, daß es sich hier um ein ulcus ventriculi handelt. Man kann sie daher besser zu der Abteilung rechnen, bei der Patienten mit ähnlichen Beschwerden und ähnlichen Magenfunktionsverhältnissen den gleichen Antitrypsingehalt besessen haben.

Zusammenfassend möchte ich bemerken, daß sich also eine recht erhebliche Steigerung bei ganz frischen Prozessen gefunden hat. Daß sich diese Steigerung auch noch in entsprechend geringem Maße bei in der Heilung begriffenen Magengeschwüren zeigt. Für die letztere Erscheinung ist die Ansicht Jochmanns wichtig, daß sich der Gehalt an Antistoffen immer weiter steigert, so daß er zuerst den Gegenwert neutralisiert, bei immer weitergehender Produktion ihn aber schließlich bedeutend übersteigen muß. Daß nach vollständigem Aufhören des Reizes auch die Antibildung

wieder abklingt, ist wohl ohne weiteres erklärlich; doch gebraucht der Körper dazu eine Reihe von Tagen.

Es könnte dieses eine neue Ausnahme des Brieger'schen Gesetzes sein, wenn durch weitere Untersuchungen die obenerwähnte Tatsache bestätigt werden könnte, daß sich bei Ulcus eine solche Erhöhung konstant findet. Die Verdauungsorgane schützen sich ja vor der Wirkung ihrer enzymatischen Sekrete durch Antistoffe. So ist der Nachweis des Antitrypsins und des Choreotrypsins gelungen, die eine Selbstverdauung ihrer Bildungsstätten hintenanzuhalten vermögen. Diesem lokalen Selbstschutz der bildenden Organe ist wohl ein analoger Vorgang im Magen zur Seite zu stellen. Ebenso wie das Antipepsin und das Antitrypsin, während der Verdauung im Blute zirkulieren, und wie bei den mit erhöhtem Leukozythenverfall einhergehenden Infektionskrankheiten der antitryptische Titer im Blute erhöht wird, so erfährt er auch eine Steigerung beim Ulcus ventriculi. Eine solche Wunde bietet den Enzymen, besonders wenn noch Momente hinzukommen, die ihre Wirkung erhöhen, die Widerstandsfähigkeit des angegriffenen Gewebes aber herabsetzen, wie z. B. einer in dem erhöhten Salzsäuregehalt des Magen zu finden ist, eine gute Angriffsfläche.

Weinland führte auch die Resistenz des Magens nicht allein auf ein Antiferment zurück, sondern auch auf den Mangel von passenden Angriffspunkten für das Enzym.

Die Untersuchungen sind natürlich nicht ausgedehnt genug, um ein bestimmtes Urteil fällen zu können. Es handelt sich vielmehr hierbei nur um einen zufällig im Rahmen der übrigen Untersuchungen erhobenen Befund, der immerhin ein gewisses Interesse beanspruchen darf. Für die Möglichkeit des Vorhandenseins eines bestimmten Antitrypsins sprechen vielleicht die Erfahrungen, die Vernon

mit dem Trypsin gemacht hat. Er unterscheidet nämlich von diesem Grundstoffe eine ganze Reihe verschiedener Trypsine, denen auch wie oben ausgeführt, eine ganze Reihe Antitrypsine gegenübersteht. Die Hypothese v. Bergmann's, daß bisher noch unbekannte proteolythische Fermente des Carcinoms eine Vermehrung der Antistoffe im Blute Krebskranker zur Folge haben könnten, ließe sich vielleicht auch auf meine Untersuchungen ausdehnen.

Literatur.

Martin Hahn, Berl. klin. Wochenschr. 1897. 23.
Morgenroth, Zentralblatt für Bakteriologie, 1899. 26, 249.
Achalme, Annales de l'Institut Pasteur. 1901.
Vernon, Journal of Physiologie 1901.
Weinland, Zeitschrift für Biologie, 1902.
Michaelis und Oppenheimer, Engelmann's Archiv für Physiologie 1902.
Dastre-Delezenne, Soc. Biol. 1903.
Jochmann, Münchener medizinische Wochenschrift, 1906. 29.
Müller-Jochmann, Münchener medizinische Wochenschrift, 1906 31. 1906. 41.
Müller-Kolazcek, Münch. med. Wschr. 1907. 8.
Mäller-Kolazcek, Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 91, 92.
Bittorf, Ebenda Bd. 91.
Wiens. Ebenda Bd. 91.
Jochmann-Kantorowicz, Münch. med. Wschr. 1908.
Markus, Berliner klin. Wochenschrift 1908. 14.
Brieger-Trebing, Ebenda, 22, 29, 51.
Schulz-Chiarolanza, Deutsche med. Wschr.
Herzfeld, Berliner klin. Wschr. 1908.
v. Bergmann-Bamberg, Berl. klin. Wschr. 1908.
v. Bergmann, Medizinische Klinik, 1909. 2.
Gräfenberg, Münch. med. Wschr. 1909. 14.
Gräfenberg, Archiv für Gynäkologie, 1909. Bd. 65.
Jach, Münch. med. Wschr. 1909. 44.
Jochmann, Deutsche med Wschr. 1909, 43.
Stümpke, Medizinische Klinik. 1910. 6.
Brieger, Berl. klin. Wschr. 1910. 7.

Lebenslauf.

Der Unterzeichnete wurde am 10. Dezember 1883 als das 10. Kind des Kommerzienrats Fritz Kühnemann und seiner Frau Johanna geb. Schmölder zu Berlin geboren. Er besuchte das Friedrichs-Gymnasium zu Berlin, die Klosterschule Ilfeld a. Harz und das Herzogl. Sächsische Gymnasium Eisenberg i. Th. Nachdem er dort die Reifeprüfung bestanden hatte, studierte er 10 Semester in Berlin. Im 2. Semester genügte er der Militärdienstpflicht. Im Oktober 09 meldete er sich der Staatsprüfung, die er Anfang Februar 10 beendigte. Als Medizinalpraktikant trat er in das Städtische Rudolf Virchow-Krankenhaus ein. Er besuchte während seiner Studienzeit die Vorlesungen der Herren:

Virchow, Gabriel, Drude, Waldeyer, Frey, Schulze, Hartwig, Engelmann, Clausen, Engler, Thierfelder, Michaelis, Levin, Orth, Hus, Sommerburg, Baginsky, Rubner, Bier, Olshausen, Senator, Lesser, Hildebrand, Nagel, Fränkel, Klapp, Schmieden, Greeff, Passow, Ziehen, Grubner, Bumm, Straßmann, Flügge, Warburg.